



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2694959 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/6886 (2018.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.13
(86)	European Application Nr.	12765178.4
(86)	European Filing Date	2012.03.30
(87)	The European Application's Publication Date	2014.02.12
(30)	Priority	2011.04.01, US, 201161471036 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA
(72)	Inventor	LIN, Kui, 1 DNA Way, South San FranciscoCalifornia 94080-4990, USA PUNNOOSE, Elizabeth, 1 DNA Way, South San FranciscoCalifornia 94080-4990, USA SESHAGIRI, Somasekar, 1 DNA Way, South San FranciscoCalifornia 94080-4990, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	BIOMARKERS FOR PREDICTING SENSITIVITY TO CANCER TREATMENTS
(56)	References Cited:	US-A1- 2009 028 855 WO-A2-2008/049022 US-A1- 2011 038 862 US-A1- 2006 142 178 MARGRITH E MATTMANN ET AL: "Inhibition of Akt with small molecules and biologics: historical perspective and current status of the patent landscape/x-ms-", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 21, no. 9, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 1309-1338, XP008159752, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2011.587959

BARNETT ET AL.: 'Identification and characterization of pleckstrin-homology-domain-independent and isoenzyme-specific Akt inhibitors' BIOCHEM. J. vol. 385, 2005, pages 399 - 408, XP055060694

SKORSKI ET AL.: 'Transformation of hematopoietic cells by BCR/ABL requires activation of a PI- 3K/Akt-dependent pathway' EMBO J. vol. 16, no. 20, 1997, pages 6151 - 6161, XP055093052

KIM ET AL.: 'Mutational analysis of oncogenic AKT E17K mutation in common solid cancers and acute leukaemias' BR. J. CANCER vol. 98, 2008, pages 1533 - 1535, XP055091514

LIN K ET AL: "79 Preclinical characterization of GDC-0068, a novel selective ATP competitive inhibitor of Akt", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 8, no. 7, 1 November 2010 (2010-11-01), page 33, XP027497767, ISSN: 1359-6349, DOI: 10.1016/S1359-6349(10)71784-5 [retrieved on 2010-11-01]

MAHADEVAN ET AL.: 'Discovery of a novel class of AKT pleckstrin homology domain inhibitors' MOL. CAN. THER. vol. 7, no. 9, September 2008, pages 2621 - 2632, XP055091519

OKUZUMI ET AL.: 'Inhibitor Hijacking of Akt Activation' NAT. CHEM. BIOL. vol. 5, no. 7, July 2009, pages 484 - 493, XP055093045

A Cervantes ET AL: "Results of the First-in-human Phase I Study of GDC-0068, an Akt Inhibitor That Demonstrates Safe and Sustained Targeting of the PI3K/Akt Pathway in Patients (pts) with Advanced Solid Tumors", , no. 619 9 November 2012 (2012-11-09), XP055153817, Retrieved from the Internet: URL:http://ac.els-cdn.com/S0959804912724164/1-s2.0-S0959804912724164-main.pdf?_tid=c_f218536-6fc1-11e4-9243-00000aab0f6b&acdnat=1416384072_c6a32af2864559b484a7273ad71c8a_bc [retrieved on 2014-11-19]

Josep Tabernero ET AL: "Targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway with GDC-0068, a novel selective ATP competitive Akt inhibitor", , 9 March 2011 (2011-03-09), XP055153957, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.arraybiopharma.com/files/2013/9810/8011/PubAttachment437.pdf> [retrieved on 2014-11-19]

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

- 5 **1.** Fremgangsmåte for å predikere sensitiviteten til veksten av en tumorcelle til en AKT-inhibitor som omfatter å bestemme nærværet av en mutasjon til AKT, hvori nærværet av en mutasjon til AKT korrelerer med sensitiviteten til cellen til AKT-inhibitoren, hvori AKT-inhibitoren er (S)-2-(4-klorfenyl)-1-(4-((5R,7R)-7-hydroksy-5-metyl-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-3-(isopropylamino)propan-1-one eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori mutasjonen tilsvarer eller er på linje med L52, K189 eller D323.
- 10 **2.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori cellen viser økt sensitivitet til AKT-inhibitoren.
- 15 **3.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, hvori AKT-en er AKT1, AKT2 eller AKT3; eller hvori AKT-en er AKT1.
- 20 **4.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori mutasjonen til AKT avbryter interaksjonen mellom PH-domenet og kinasedomenet til AKT.
- 25 **5.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori mutasjonen til AKT øker fosforylering av AKT, og eventuelt hvori reduksjonen i fosforylering skyldes konstitutiv fosforylering.
- 30 **6.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter å bestemme PTEN-statusen til cellen, hvori PTEN-tap korrelerer med økt sensitivitet til inhibitoren.
- 35 **7.** Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori tumorcellen er en eggstokk- eller prostatakrefittumorcelle.
- 8.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter å bestemme nærværet av en PI3K-mutasjon av cellen, hvori nærværet av en PI3K-mutasjon korrelerer med økt sensitivitet til inhibering ved hjelp av inhibitoren, eventuelt hvori PI3K-mutasjonene er én eller både H1047R og H1047L.

9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter å bestemme pAKT-profilen til cellen, hvori: en høy aktivitetsprofil for pAKT korrelerer med økt sensitivitet til inhibering ved hjelp av inhibitoren; or

5 en lav aktivitetsprofil for pAKT korrelerer med redusert sensitivitet til inhibering ved hjelp av inhibitoren.

10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter:

10 a) å bestemme Her2- og/eller Her3-statusen til cellen, hvori en Her2+- og/eller Her3+-status til cellen korrelerer med økt sensitivitet til inhibering ved hjelp av inhibitoren; eller

b) å bestemme nærværet av en Met-kinase-mutasjon av cellen, hvori nærværet av en Met-kinase-mutasjon korrelerer med sensitiviteten til cellen til AKT-inhibitoren; eller

15 c) å bestemme nærværet av en B-Raf- eller K-Ras-mutasjon av cellen, hvori nærværet av en B-Raf- eller K-Ras-mutasjon korrelerer med en reduksjon i sensitivitet til cellen til AKT-inhibitoren; eller

d) å bestemme lokaliseringsprofilen til FOXO3a i cellen, hvori

20 en cytoplasmisk lokaliseringsprofil til FOXO3a korrelerer med sensitiviteten til cellen til inhibering av Akt-inhibitoren; eller

e) å bestemme INPP4B-, PHLPP- og/eller PP2A-statusen til cellen, hvori INPP4B-, PHLPP- og/eller PP2A-tap korrelerer med økt sensitivitet til inhibitoren.

25 **11.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller 8-10, hvori tumorcellen er en prostata-, eggstokk-, bryst-, gastrisk eller bukspyttkjertel-kreftcelle; eller hvori tumorcellen er en endokrin-resistent brystkreftcelle.

12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 som ytterligere omfatter å bestemme nærværet av mutasjonen til AKT i en fysiologisk prøve fra en pasient, og eventuelt ytterligere omfatter å informere en pasient som nærværet av en mutasjon til AKT bestemmes for, om at en AKT-inhibitor skal administreres eller ikke skal administreres.

35 **13.** GDC-0068 eller et salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en kreftcelle som omfatter én eller flere AKT-mutasjoner, hvori mutasjonen tilsvarer eller er på linje med L52, K189 eller D323.